Durch Zecken übertragbare Krankheitserreger in Mitteleuropa

Gerold STANEK

Denisia **6**, zugleich Kataloge des OÖ. Landesmuseums, Neue Folge Nr. **184** (2002), 477-496

Abstract:

Tick-transmitted pathogens in Central Europe

Among the various species of hard ticks, *Ixodes ricinus* is the most frequently found tick throughout Europe. As with other ixodid ticks, its developmental cycle runs through three stages. In each stage a blood meal is required in order to develop to the next stage. *I. ricinus* has been found to feed on more than 300 different vertebrate species. Usually, larval ticks feed on small mammals such as mice and become infected with various microorganisms and viruses, of which some are substantially pathogenic to humans. The pathogens remain in the tick during molting and are thus transstadially transmitted to the next developmental stage. The pathogens transmitted to humans include the agents of Lyme borreliosis, the tick-borne encephalitis virus, Rickettsiae, *Anaplasma phagocytophila*, and, occasionally, *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, and the protozoa *Babesia divergens* and *B. microti*, which may cause manifest infections in humans in Central Europe. The hard tick *Dermacentor marginatus* transmits *Rickettsia slovaca*, the agent of tick-borne lymphadenopathia (TIBOLA), and the tick *Hyalomma anatolicum* is the arthropod vector of the Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in the Kosovo. Laboratory confirmation of the diseases caused by these agents is either made by detection of specific antibodies in blood samples from the acute and the reconvalescent phase of the disease, by direct detection of the agent, or both. Certain antimicrobial chemotherapeutics are effective in the treatment of the bacterial and protozoal infections. CCHF can be treated by antiviral chemotherapy; TBE can only be prevented by active immunisation.

Key words: ***Ixodes ricinus*, *Dermacentor marginatus*, *Borrelia burgdorferi*, FSME-virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus, *Rickettsia slovaca*, *Anaplasma phagocytophila*, *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, *Babesia* spp.**

1 Einleitung

Zecken unterteilt man in Lederzecken (Argasidae) und in Schildzecken (Ixodidae). Sie unterscheiden sich in ihrer Morphologie, ihren Lebensbereichen und in Einzelheiten ihres Lebenszyklus. Zecken ernähren sich vom Blut von Wirbeltieren. Lederzecken leben gewöhnlich in der nächsten Umgebung ihrer Wirte, in Tierhöhlen oder Nestern und suchen ihren Wirt oder ihre Wirte wiederholt auf, um Blut zu saugen. Dabei nehmen sie in kurzer Zeit (Minuten bis Stunden) nur relativ kleine Blutmengen auf. Bestimmte Arten der Lederzecken übertragen Erreger gefährlicher Erkrankungen (z.B. endemisches Rückfallfieber), aber ihre Bedeutung im humanmedizinischen wie im veterinärmedizinischen Bereich wird bei weitem von Schildzecken übertroffen.

Schildzecken saugen nur einmal in jedem Entwicklungsstadium (Larve, Nymphe, adulte weibliche Zecke)

Tab. 1: Arten, Wirte und Verbreitung von Schildzecken (Ixodidae) in Österreich (RADDA et al. 1986).

Art	Wirte	Verbreitung
Ixodes ricinus	Säuger, Vögel, Reptilien	+++
Ixodes hexagonus	Igel und Karnivoren	+
Ixodes canisuga	Fuchs (selten)	(+)
Ixodes apronophorus	Wühlmäuse (selten)	(+)
Ixodes redikorzevi	Erdhörnchen, Hamster (selten)	(+)
Ixodes laguri	Erdhörnchen (selten)	(+)
Ixodes frontalis	einige Vogelarten (selten)	(+)
Ixodes arboricola	in Baumhöhlen brütende Vogelarten	+
Ixodes lividus	Uferschwalbe (selten)	(+)
Ixodes vespertilionis	Verschiedene Fledermausarten	+
Ixodes trianguliceps	Kleine Säuger	+
Haemaphysalis concinna	Säuger und Vögel	+
Haemaphysalis punctata	Säuger und Vögel (selten)	(+)
Haemaphysalis inermis	Säuger und Vögel (selten)	(+)
Dermacentor reticulatus	Säuger und Vögel (selten, nur in umschriebenen Epitopen)	(+)
Dermacentor marginatus	Säuger und Vögel (selten)	(+)

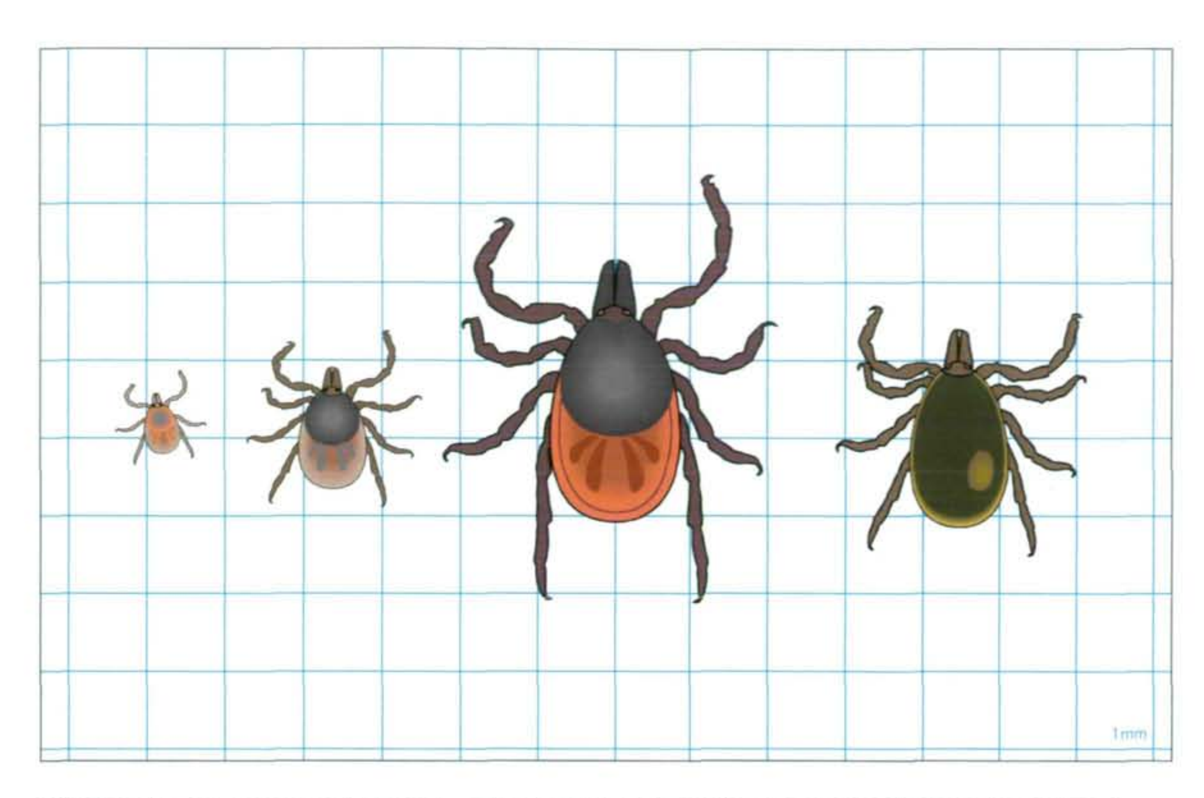


Abb. 1: *Ixodes ricinus*: Schematische Darstellung der verschiedenen Entwicklungsstadien der Schildzecke (von links nach rechts) sechsbeinige Larve, achtbeinige Nymphe, adulte weibliche Zecke, adulte männliche Zecke. Der Millimeter-Raster zeigt die unterschiedlichen Größen von Larven, Nymphen, adulten weiblichen und männlichen Zecken.

und nehmen dabei im Lauf von Tagen eine relativ große Blutmenge von derselben Körperstelle des Wirts auf. Neben Stechmücken gelten Schildzecken weltweit als die wichtigsten Ektoparasiten, sowohl für den Viehbestand als auch als Überträger gefährlicher Krankheitserreger des Menschen. In Europa gibt es zahlreiche Schildzeckenarten, allerdings überwiegt in Europa und so auch in Österreich (Tab. 1) bei weitem die Schildzeckenart *Ixodes ricinus*.

2 Schildzecken

2.1 Entwicklungszyklus

Der Entwicklungszyklus verschiedener Schildzeckenarten ist sehr ähnlich. Er wird hier anhand der europäischen Zecke *Ixodes ricinus*, dem sogenannten Holzbock, kurz dargestellt. Die verschiedenen Entwicklungsstufen (Abb. 1) der Zecke (Larve, Nymphe und adulte Tiere) klettern auf die bodennahe Vegetation, um einen vorbeikommenden Wirt zu erreichen. Auf dem Wirt sucht die Zecke eine geeignete Hautstelle für die Blutmahlzeit, schlitzt die Haut mit den skalpellartigen Mundwerkzeugen (Chelizeren) auf, führt den gezahnten Rüssel (Hypostom) in die Wunde, welcher zusammen mit dem sogenannten Zement, der von den Speicheldrüsen sezerniert wird, die Zecke fest an ihrem Platz verankert. Dort haftet die Zecke für einige Tage fest; Larven 2-3 Tage, Nymphen 4-5 Tage und adulte weibliche Zecken 7-9 Tage. In dieser Zeit wächst sowohl der Darm als auch die Haut aktiv, um die enormen Blutmengen zu bewältigen, welche in den letzten 24 Stunden der Blutmahlzeit aufgenommen werden (Gray 2002). Die adulte männliche Zecke, deren Rücken zur Gänze von einem Chitinschild bedeckt ist, nimmt selbst nur sehr selten eine und dann eine sehr kleine Blutmahlzeit, befruchtet das Weibchen gewöhnlich bei ihrer Blutmahlzeit an einem großen Wirtstier und stirbt dann ab (Abb. 2).

Zecken stechen Blutgefäße nicht direkt an, sondern bilden durch Sekretion vasoaktiver Mediatoren und Immunmodulatoren einen „Ernährungs-Teich", den sogenannten „feeding pool", in dem das Blut flüssig bleibt und Gegenreaktionen des Wirts unterdrückt werden. Die Blutmahlzeit wird durch Wasser-Extraktion konzentriert, das Wasser durch die Speicheldrüsen der Zecke in den Wirt zurück sezerniert. Mit dem Wasser werden auch die Krankheitserreger in den Blutwirt transportiert.

Wenn die Zecke vollgesogen ist, zieht sie das Hypostom zurück, fällt vom Wirtstier ab und beginnt, die Blutmahlzeit zu verdauen und sich ins nächsten Stadium zu entwickeln. Die Verdauung erfolgt durch Pinozytose

(Mikrophagozytose) und Endozytose der Blutbestandteile durch die Darmwandzellen. Danach folgt eine intrazelluläre Verdauung anstelle einer intraluminalen Verdauung, wie sie bei den meisten anderen hämatophagen Arthropoden üblich ist. Die Verdauung und die anschließende Verwandlung in ein neues Entwicklungsstadium gehen langsam vor sich. Die Entwicklung kann in den gemäßigten Klimazonen einige Monate dauern. Nach der Metamorphose folgt eine Ruhephase bis die ungesogene Zecke schließlich auf die Vegetation klettert und einem neuen Blutwirt auflauert. Bei *Ixodes ricinus* kann zwischen den Blutmahlzeiten ein ganzes Jahr vergehen.

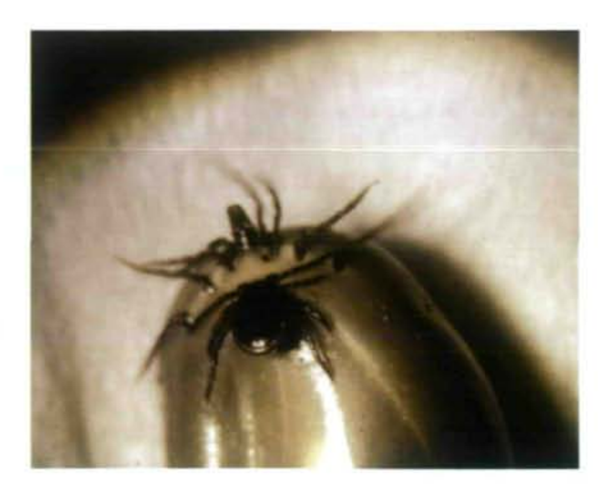


Abb. 2: Eine männliche *Ixodes ricinus*-Zecke in Konjunktion mit einer vollgesogenen weiblichen Zecke. Das Körpergewicht der weiblichen Zecke nimmt nach der Blutmahlzeit, zu der gewöhnlich die Befruchtung erfolgt, um das etwa 250-fache zu.

2.2 Übertragung von Krankheitserregern

Der von Verdauungs-Enzymen freie Darm von Schildzecken begünstigt ein Überleben von aufgenommenen Mikroorganismen. Das erklärt auch, warum Zecken eine größere Vielfalt von Mikroorganismen beherbergen und übertragen können als andere Arthropoden (Tab. 2). Die meisten von Zecken übertragenen Krankheitserreger durchdringen die Darmwand kurz nach ihrer Aufnahme mit der Blutmahlzeit und finden sich als Infektionserreger in den Speicheldrüsen des nächsten Entwicklungsstadiums der Zecke. Ausnahmen bilden Borrelien des *Borrelia burgdorferi* sensu lato-Komplexes. Diese Krankheitserreger bleiben im Darm und wandern erst bei der Blutmahlzeit des nächsten Entwicklungsstadiums der Zecke in die Speicheldrüsen. Selbst wenn die Krankheitserreger schon in der Speicheldrüse sind, benötigen sie eine bestimmte Zeit zur Aktivierung, welche gewöhnlich durch Temperaturerhöhung bei der Blutmahlzeit erreicht wird. Da jedes Zecken-Entwicklungsstadium nur einmal eine Blutmahlzeit benötigt, werden die Infektionserreger durch ein Entwicklungsstadium aufgenommen (Larve oder Nymphe) und durch das nächste übertragen (Nymphe oder adulte weibliche Zecke), die sogenannte transstadiale Übertragung. Manche Krankheitserreger werden transovariell, nach Infektion der Ovarien, von einer Zecken-Generation auf die nächste übertragen, sodaß die aus den Eiern schlüpfenden Zecken-Larven bereits infektiös sind, wie bei *Babesia divergens.* Diese Babesie kann mehrere Generationen in Zecken bleiben. Im Gegensatz dazu kann *B. bovis*, pathogen für Rinder, nicht über das Larvenstadium hinaus existieren. Für die meisten Zoonose-Erreger (z.B. *B. microti*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Ehrlichia* spp. und FSME-Virus) erfolgt die Übertragung transstadial. Gelegentlich wird auch transovarielle Übertragung beobachtet, die eine Bedeutung in der Ökologie der Erreger haben mag. Das Risiko einer Übertragung von Krankheitserregern durch infizierte Zecken-Larven ist allerdings sehr gering.

Die Aufnahme von Krankheitserregern während der Blutmahlzeit der Zecke setzt gewöhnliche eine perma-

Tab. 2: Von Schildzecken übertragene Krankheitserreger in Mitteleuropa.

Zeckenart	Krankheitserreger
Ixodes ricinus	*Borrelia burgdorferi* sensu lato
	FSME-Virus
	Anaplasma phagocytophila
	Coxiella burnetii
	Francisella tularensis
	Babesia divergens
Dermacentor marginatus	*Rickettsia* spp., *R. slovaca*
Hyalomma anatolicum	KKHF-Virus im Kosovo

nente Blutinfektion des Wirtstieres voraus. Einige Krankheitserreger können durch sogenanntes „co-feeding" auf andere Vektoren übertragen werden (RANDOLPH et al. 1996). Unter „co-feeding" versteht man die Aufnahme von Krankheitserregern durch nicht infizierte Zecken, die auf einer Hautstelle eines Blutwirts gleichzeitig oder kurz nach der Blutmahlzeit einer infizierten Zecke Blut saugen. Durch die kurzzeitige lokale Hautinfektion gelangen Krankheitserreger in den „feeding-pool" einer nicht-infizierten Zecke. Dieser Mechanismus ist insbesondere für die Übertragung von FSME-Viren von Bedeutung, da eine Virämie in Wirtstieren nur kurze Zeit dauert, auch infolge der inhärenten immunologischen Resistenz, die aber durch „co-feeding" dennoch als Infektionsquelle dienen können. Die Übertragung von *Borrelia burgdorferi* sensu lato durch „co-feeding" wurde ebenfalls nachgewiesen. Allerdings ist dieser Infektionsweg in der Öko-Epidemiologie der Lyme-Borreliose von untergeordneter Bedeutung, da sehr viele Tiere in typischen Lyme-Borreliose-Habitaten dauernd und systemisch mit Borrelien infiziert sind.

2.3 Lebensbereiche, Wirtsspezifität und saisonale Aktivität

Die freilebenden Stadien von Schildzecken sind gegenüber Austrocknung sehr empfindlich. Sie können in einem Milieu mit weniger als 80 % relativer Luftfeuchte nicht überleben. Diese Lebensbedürfnisse zwingen die Zecken in Bereiche (Habitate), in denen die relative Luftfeuchte in der bodennahen Vegetation selbst im Hochsommer nicht unter 85 % abfällt.

Ungesogene Zecken und solche, die kürzlich eine Blutmahlzeit beendet haben, nehmen Wasser aus der feuchten Umgebungsluft durch hygroskopisches Material auf, das von den Speicheldrüsen sezerniert wird. Mit dieser Eigenschaft ausgestattet können ungesogene Zecken ihre Wirtssuche auch in die obere Vegetation ausdehnen und ihren Blutwirten über einige Tage auflauern, bevor sie zur Rehydrierung wieder auf den Erdboden zurück müssen. Zecken können in offenen Gebieten mit häufigen Regenfällen und dichter Vegetation existieren. Dort sind die Haupt-Blutwirte für alle Entwicklungsstadien der Zecken Schafe, Rinder und Wild. Allerdings ist ein Habitat aus Laub- und Mischwäldern typischer, weil es die Lebensbedingungen für alle Entwicklungsstufen bietet und dazu noch eine Fülle von Wirtstieren für *Ixodes ricinus* als auch für andere Schildzeckenarten bereitstellt.

Die drei Entwicklungsstadien der Schildzecken befallen in verschiedener Verteilung verschiedene Wirte. Fast überall befallen Larven gewöhnlich Nager, Nymphen Vögel und mittelgroße Säugetiere, während adulte weibliche Zecken große Wirtstiere wie Rehe und Rotwild zur Blutmahlzeit aufsuchen. Larven bewegen sich bis zu 20 cm, Nymphen bis zu 40 cm und adulte Zecken bis zu 80 cm über den Erdboden und das nur solange, bis sie die Austrockungsgefahr in Breiche mit idealer Luftfeuchte hinunter zwingt. Doch selbst adulte Zecken klettern gewöhnlich nie höher als einen halben Meter über den Boden. Die unterschiedliche Verteilung auf der Vegetation erklärt wahrscheinlich auch die relative Wirtsspezifität der Zecken. Alle Stadien von *Ixodes ricinus* befallen auch den Menschen, aber es ist vielfach belegt, daß Nymphen den Menschen viel öfter befallen als Larven oder Adulte.

Wirtssuchende Schildzecken sind in dieser Phase ihres Entwicklungszyklus besonders empfindlich gegenüber Austrocknung. Daher vermeiden sie trockene und kalte Perioden des Jahres. In den meisten Habitaten ist die Wirtssuche im Frühling und Frühsommer am intensivsten und im Sommer am geringsten. In Mitteleuropa beobachtet man einen zweiten, etwas niedrigeren Aktivitätsgipfel der Zecken im Herbst. Dieses Grundmuster variiert selbstverständlich aufgrund der Wirtsvariabilität und des Einflusses von Makro- und Mikroklima.

Die Perioden der Wirtssuche regulieren Zecken durch eine Ruhepause nach einer Stadienwandlung, die sogenannte Diapause. Sie gilt für Eier, vollgesogene Larven und Nymphen. Die Diapause schützt Zecken davor, ihre Entwicklung im Frühwinter zu beginnen und verzögert die Aktivität der ungesogenen, hungrigen Zecken bis nach dem Hochsommer.

2.4 Zunahme der Zeckenpopulationen

In jedem Habitat hängt die Dichte der Zeckenpopulationen von der Art der Vegetation, Klima und Wetter ab, als auch davon, in den parasitischen Lebensphasen Blutwirte zu finden. Die optimalen Habitate sind Laubwälder in gemäßigten Klimazonen, welche gewöhnlich auch Habitate für zahlreiche verschiedene Blutwirte der Zecken sind, so daß die unreifen Entwicklungsstadien praktisch unbegrenzt in ihren Nahrungsquellen sind. Die adulten Zecken hingegen brauchen große Säugetiere, um zu einer vollen Blutmahlzeit für die Bereitung der nächste Generation zu kommen. Die großen Tiere haben als Blutwirte daher den größten Einfluß auf die Zeckenpopulationsdichte. Falls das Habitat speziell für die frei lebenden Entwicklungsphasen der Zecken geeignet ist, genügt sogar eine relativ kleine Zahl von Wild, um eine sehr große Zeckenpo-

pulation zu erhalten. Das Verständnis der Faktoren, die eine dichte Zeckenpopulation bedingen, haben auch einen Voraussagewert für z.B. Klimaänderungen. Dies belegt eine Studie aus Schweden, in der die Ausbreitung von *Ixodes ricinus* in den Norden des Landes und die damit verbundene Zunahme von FSME-Fällen in Schweden auf die seit mehr als einem Jahrzehnt wärmeren Wintertemperaturen zurückgeführt wird (LINDGREN et al. 2000). Temperaturzunahme kann die Zeckendichte und Zeckenverteilung auf verschiedene Weise fördern. So steht mehr Zeit für den Ablauf des Entwicklungszyklus innerhalb einer Saison zur Verfügung, die Zeckenhabitate können sich durch intensiver wachsende Vegetation weiter ausdehnen, und geeignete Blutwirte stehen wegen der besseren Winterbedingungen für Wildtiere auch in Herbst und Winter zur Verfügung.

3 *Borrelia burgdorferi* und Lyme-Borreliose

3.1 Krankheitserreger

Zumindest 3 Genospezies der Gattung *Borrelia*, Bakterien aus der Familie der Spirochaetaceae, gelten derzeit als Krankheitserreger des Menschen: *Borrelia afzelii*, *B. burgdorferi* sensu stricto und *B. garinii*. Der Überbegriff für die verschiedenen Genospezies ist *B. burgdorferi* sensu lato. Die humanpathogenen Arten zeigen eine spezielle geografische Verteilung. Alle 3 Genospezies, *B. afzelii*, *B. burgdorferi* sensu stricto und *B. garinii* sind Krankheitserreger in Europa. *B. afzelii* und *B. garinii* wurden in Asien gefunden. In Nordamerika wurde bisher nur *B. burgdorferi* sensu stricto vom Menschen isoliert.

3.2 Reservoire von *Borrelia burgdorferi*

Die Erhaltung und Verbreitung von *Borrelia burgdorferi* sensu lato in der Natur erfolgt durch das Zusammenwirken von Überträger (Vektor) und Wirt. In Europa wurden bisher die Borrelienarten *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. valaisiana* und *B. lusitania* von Schildzecken isoliert. Der wichtigste Vektor ist die Zecke *Ixodes ricinus*, die mehr als 300 Wirbeltierarten als Blutwirte benützt. Nur ein kleiner Teil dieser Blutwirte wurde bisher auf seine Reservoir-Kompetenz, also auf seine Eignung zur Weitergabe von Borrelien überprüft. Am ausführlichsten wurden bisher Nager studiert, die als die wichtigsten Reservoir-Wirte von *B. burgdorferi* sensu lato gelten. Die Rolle von Vögel als Borrelien-Reservoir war lange Zeit umstritten. Jetzt ist klar, daß sie ein bedeutendes Erregerreservoir darstellen, insbesondere für *B. garinii* (GERN & HUMAIR 1998).

Der Kreislauf der Borrelienverbreitung in der Natur wird dadurch kompliziert, daß verschiedene Borrelienarten nicht gleicherweise zwischen wirbellosen Tieren und Wirbeltieren übertragen werden können. So besteht eine enge Beziehung zwischen *B. afzelii* und kleinen Säugetieren, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii* und Eichkätzchen und zwischen *B. garinii*, *B. valaisiana* und Vögel (GERN & HUMAIR 1998). Allerdings wurden auch anderen Beziehungen je nach den lokalen Ökosystemen in Europa beschrieben. Ein besseres Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Krankheitserregern, Vektoren und Wirten bleibt daher noch zu erarbeiten.

In Europa wurden zahlreiche Studien zur Ermittlung der Borrelien-Infektionsquote in den verschiedenen Entwickungsstadien von *Ixodes ricinus* durchgeführt. Der durchschnittliche Wert, der auch für Österreich ermittelt wurde, liegt bei 22 % (RADDA et al. 1986). Die Möglichkeit der transovarielle Übertragung von Borrelien durch *I. ricinus* wurde im Experiment gezeigt (STANEK et al. 1986). In der Natur variiert die Quote der transovariellen Übertragung, welche in Gebieten mit einer hohen Borrelien Durchseuchung der Zeckenweibchen Quoten von über 20 % (RIJPKEMA et al. 1994) erreicht.

3.3 Krankheitsbilder und Diagnose

Lyme-Borreliose ist die häufigste von Zecken übertragene bakterielle Infektionskrankheit in der nördlichen Hemisphäre. Klinisch bestätigte Erkrankungsfälle sind aus ganz Europa bekannt. Lyme-Borreliose ist eine Multisystem-Erkrankung, die Haut, Herz, Nervensystem. Muskel- und Skelettsystem und seltener andere Organe wie Augen, Nieren und Leber befallen kann. Die Krankheitserreger werden, nach dem Stand des Wissens, ausschließlich durch *I. ricinus* übertagen. Nach einem Zeckenstich, der nur etwa von der Hälfte der Betroffenen wahrgenommen wird, erkranken rund 2 % mit klinischen Erscheinungen. Die Komplexität der Krankheitsbilder wird durch die Unterscheidung von frühen lokalisierten, frühen disseminierten und chronisch persistierenden oder progredienten Infektionen leichter fasslich (Tab. 3). Eine Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose, wie sie in den 1980er Jahren in Analogie zur Syphilis vorgeschlagen wurde, ist nicht haltbar. Dissemination und Organmanifestation sind an Eigenschaften der jeweiligen Borrelienstämme sowie an die Gast-Wirts-Beziehung gebunden, die heute nur in Ansätzen verstanden werden.

Tab. 3: Klinische Erscheinungen der Lyme-Borreliose in Mitteleuropa.

Infektion	Häufigkeit
Frühe lokalisierte Infektionen	
Erythema migrans	> 85 %
Solitäres Borrelien Lymphozytom	<1%
Frühe disseminierte Infektionen	
Multiples Erythema migrans (selten)	
Neuroborreliose	ca. 10%
(Vollbild: Meningoradikuloneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth)	
Karditis	?
Chronische Infektionen	
Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)	1%
Arthritis	<1% ?
Periphere Neuropathien (späte Komplikation der ACA)	?
Enzephalomyelitis (sehr selten)	?



Abb. 3: Erythema (chronicum) migrans im Achsel- und Brustbereich.

Im Folgenden werden klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose sowie die wesentlichen Elemente der Diagnostik entsprechend den klinischen Falldefinitionen der European Union Concerted Action on Lyme borreliosis (EUCALB) kurz dargestellt (STANEK et al. 1996).

Erythema (chronicum) migrans. Das Erythema migrans ist die häufigste Manifestation der Lyme-Borreliose und ist bei über 85 % der Patienten die einzige klinische Erscheinung, die ganz überwiegend von *B. afzelii* hervorgerufen wird. Die Hautinfektion entwickelt sich innerhalb weniger Tage bis zu einem Monat nach dem Zeckenstich. Sie ist durch einen sich zentrifugal um die Stichstelle ausbreitenden roten Fleck charakterisiert (Abb. 3, 4). Eine zentrale Abblassung wird beim Grösserwerden des Erythems häufig beobachtet (Abb. 5). Multiple Erythema migrans-Läsionen unabhängig von der Zeckenstichstelle infolge einer hämatogene Ausbreitung der Borrelien, werden in Europa viel seltener als in den USA beobachtet. Bestätigt wird die Diagnose durch die Anzüchtung von *B. burgdorferi* sensu lato und/oder den Nachweis von Borrelien-Nukleinsäure-Abschnitten in Hautproben. Serologische Untersuchungen sind in der Diagnose des Erythema migrans nicht zielführend (STANEK et al. 1999).

Borrelien Lymphozytom. Das Borrelien-Lymphozytom ist eine seltene Manifestation schmerzloser, blauroter Knoten oder Plaques, die sich bei Kindern gewöhnlich am Ohrläppchen, am Ohrrand oder am Skrotum, bei Erwachsenen an der Brustwarze befinden (Abb. 6). Ein vorausgegangenes oder gleichzeitig bestehendes Erythema migrans und der histologische Nachweis eines B-Zell-Pseudolymphoms unterstützen die Diagnose. Selten gelingt der Beweis der Borrelien-Infektion durch Anzüchtung von *B. burgdorferi* sensu lato (STRLE et al. 1992) oder Borrelien-Nukleinsäure-Nachweis aus Hautbiopsien.

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). Dabei handelt es sich um eine chronisch-progressive, fibrosierende Hauterkrankung, die in Europa die häufigste Form einer chronischen Lyme-Borreliose darstellt. Der Erreger ist ganz überwiegend *B. afzelii*. ACA tritt gewöhnlich auf den Streckseiten der Extremitäten auf (Abb. 7), zuerst als teigige Haut-Schwellung oder blaurote Verfärbung, später gefolgt von Atrophie, welche die Haut sehr zart und durchscheinend macht, gefältet wie Zigarettenpapier (Abb. 8). Die Venen treten deutlich hervor, eine fleckige Pigmentierung tritt auf. Über Knochenvorsprün-

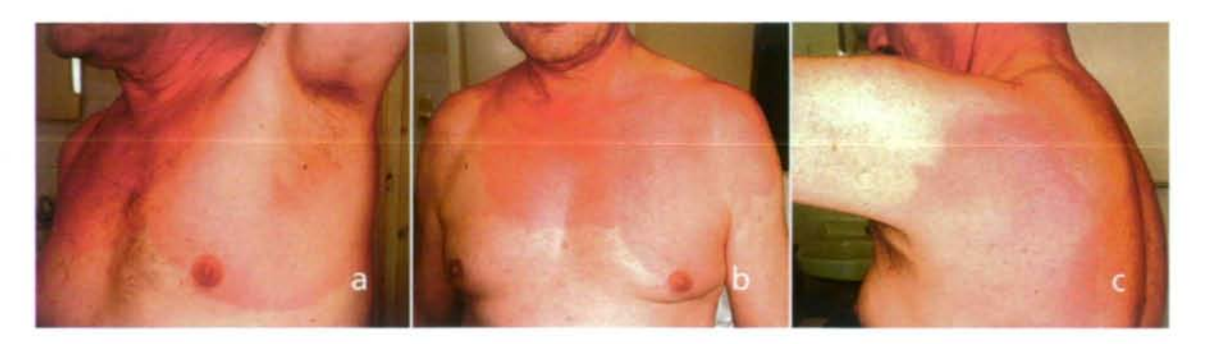


Abb. 4: Erythema (chronicum) migrans, das im Achselbereich (**a**) seinen Ausgang genommen, und sich im Lauf von acht Wochen auf den Brust- (**b**) und Schulterbereich (**c**) ausgedehnt hat. Die Zeckenstichstelle befand sich an der etwas dunkler erscheinenden Zeckenstichstelle in der linken Achsel.



Abb. 5: Kokardenförmiges Erythema migrans am Unterschenkel. Die Hautrötung blasst zwischen dem sich ausdehnenden erythematösen Ring und der intensiver geröteten Zeckenstichstelle ab.



Abb. 6: Borrelien-Lymphozytom am Ohrläppchen. Die blaurote Schwellung kann unbehandelt über Wochen bestehen bleiben.

gen ist eine Verdickung und Knotenbildung möglich. Bei lange bestehender ACA tritt bei einem Gutteil der Fälle eine periphere Neuropathie auf (KRISTOFERITSCH et al. 1988). Die Veränderungen der Haut sind die Folge einer kontinuierlich bestehenden Infektion. Borrelien wurden aus mehr als 10 Jahre bestehenden ACA-Hautläsionen isoliert. Gewöhnlich findet man bei ACA-Patienten hohe Serumkonzentrationen von IgG-Antikörpern gegen *B. burgdorferi* sensu lato. Das histologische Bild einer intensiven lymphozytären Infiltration und die Anzüchtung sowie der Nachweis von *B. burgdorferi* sensu lato-Nukleinsäure in Hautproben bestätigen die Diagnose.

Neuroborreliose. Die **frühe Neuroborreliose** mit einer Inkubationzeit von durchschnittlich 4 (Kinder) bis 7 (Erwachsene) Wochen manifestiert sich als milde aseptische Meningitis, isolierte einseitige oder manchmal beidseitige Fazialisparese oder als Neuritis anderer Hirnnerven beziehungsweise bei Erwachsenen gewöhnlich als schmerzhafte Meningo-Radikuloneuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth Syndrom) mit oder ohne Fazialis-Läh-



Abb. 7: Acrodermatitis chronica atrophicans am Unterschenkel. Die Haut ist fleckig pigmentiert und verdünnten, Venen treten hervor, infoge der Atrophie aller Hautschichten durch die lange bestehende Borrelien-Infektion ist die Haut leicht zu verletzen.



Abb. 8: Acrodermatitis chronica atrophicans. Atrophe, zigarettenpapierartig gefältelte Haut.

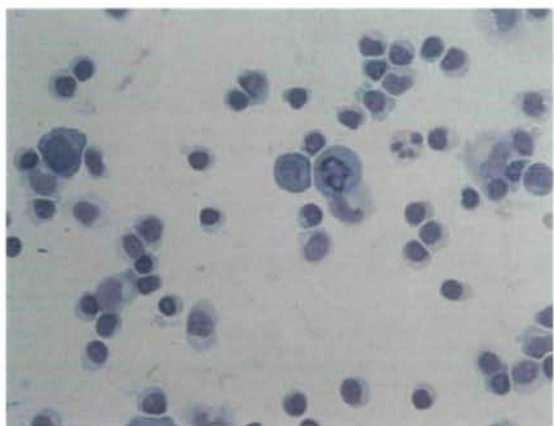
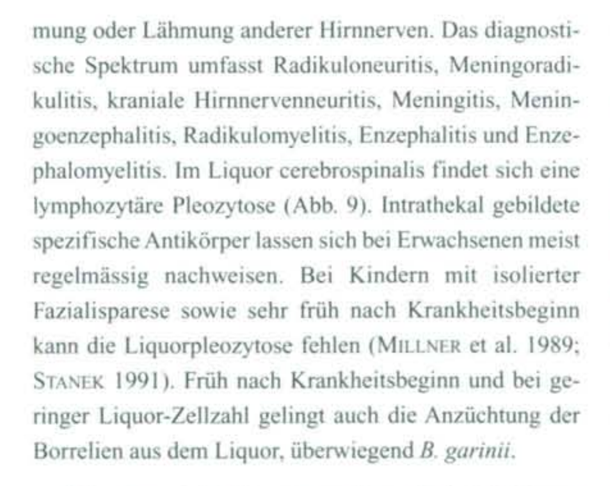


Abb. 9: Lympho-plasmazelluläre Pleozytose im Liquor cerebrospinalis. Dieses Liquorzellbild ist charakteristisch für eine meist durch *Borrelia garinii* verursachte Meningoradikuloneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth.



mung oder Lähmung anderer Hirnnerven. Das diagnostische Spektrum umfasst Radikuloneuritis, Meningoradikulitis, kraniale Hirnnervenneuritis, Meningitis, Meningoenzephalitis, Radikulomyelitis, Enzephalitis und Enzephalomyelitis. Im Liquor cerebrospinalis findet sich eine lymphozytäre Pleozytose (Abb. 9). Intrathekal gebildete spezifische Antikörper lassen sich bei Erwachsenen meist regelmässig nachweisen. Bei Kindern mit isolierter Fazialisparese sowie sehr früh nach Krankheitsbeginn kann die Liquorpleozytose fehlen (MILLNER et al. 1989; STANEK 1991). Früh nach Krankheitsbeginn und bei geringer Liquor-Zellzahl gelingt auch die Anzüchtung der Borrelien aus dem Liquor, überwiegend *B. garinii*.

Eine **chronische Neuroborreliose**, die in Mitteleuropa sehr selten beobachtet wird, manifestiert sich als lange bestehende Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Meningo-Enzephalitis oder Radikulomyelitis. Die Diagnosis wird durch den Nachweis intrathekal gebildeter Antikörper gegen *B. burgdorferi* sensu lato, lymphozytärer Pleozytose und dem Nachweis von Serumantikörpern gesichert.

Lyme-Arthritis. Die Lyme-Arthritis wird in Europa viel seltener diagnostiziert als in Nordamerika. Sie manifestiert sich typischerweise als intermittierende oder chronische Mono- oder Oligoarthritis der großen Gelenke, die selten mit Erosionen von Knorpel und Knochen verbunden sein kann. Das Knie ist am häufigsten betroffen. Der Nachweis von Borrelien-DNA in Synovialflüssigkeit und Synoviabiospien sowie der seltene kulturelle Borrelien-Nachweis aus diesen Proben weisen auf eine direkte Infektion des Gelenks hin. Die Gelenksentzündung(en) schwinden nach einigen Jahren spontan. Bei manchen Patienten mit einer sogenannten Behandlungs-resistenten Arthritis scheint eine genetische Prädisposition zur Lyme-Arthritis zu bestehen, denn sie findet sich viel häufiger

bei Personen mit einem HLA-DR2 oder DR4 Phenotyp, was auf einen Immunogenitäts-Faktor in der Pathogenese hinweist.

Lyme-Karditis. Infolge einer Infektion des Reizleitungssystems des Herzens äußert sich die Lyme-Karditis in transienten Rhythmusstörungen und Atrioventirkulärem Block zweiten und dritten Grades. Eine chronische Lyme-Karditis ist bisher nur Spekulation, nachdem aus Herzmuskelproben eines Patienten mit lange bestehender dilatativer Kardiomyopathie Borrelien isoliert worden sind (STANEK et al. 1990). Für die Begründung eines ätiologischen Zusammenhangs stehen bisher Ergebnisse kontrollierter Studien noch aus. Insgesamt ist die spezifische Diagnose der Lyme-Karditis durch den Mangel an Möglichkeiten für den direkten Erregernachweis erschwert.

3.4 Therapie

Durch zahlreiche klinische Studien wurde der therapeutische Nutzen der antibiotischen Behandlung jeder klinischen Manifestation der Lyme-Borreliose bestätigt (STRLE 1999). Geeignete Antibiotika für die Behandlung lokalisierter Manifestationen sind Azithromycin, Amoxicillin, Cefuroxim, Doxycyclin und Phenoxymethylpenizillin, die oral verabreicht werden. Neuroborreliose wird mit Ceftriaxon oder Penicillin G behandelt, welche intravenös gegeben werden. Zur Behandlung chronischer Manifestationen werden dieselben Substanzen verwendet, die Behandlungszeit in der Regel aber verdoppelt.

3.5 Prophylaxe

Kann die Einnahme von Antibiotika nach einem Zeckenstich den Ausbruch der Lyme-Borreliose verhindern? Ergebnisse einer prospektiven Studie aus den USA sprechen dafür, dass eine Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin die Entwicklung von Lyme-Borreliose verhindern kann, falls sie innerhalb von 72 Stunden nach dem Stich durch eine *Ixodes scapularis*-Zecke (dominante *Ixodes*-Zecke an der Ostküste der USA) verabreicht wird (NADELMAN et al. 2001). Ob dies auch für Europa gilt, kann erst nach der Durchführung und Auswertung der Ergebnisse prospektiver Studien in Europa beantwortet werden.
Immunprophylaxe: Eine aktive Immunisierung mit einem rekombinanten OspA-Serotyp1-Impfstoff (OspA Serotyp 1 ist ein dominantes immunogenes Oberflächenprotein von *B. burgdorferi* sensu stricto) war in den USA über 3 Jahre im Handel, wurde aber am Beginn des Jahres 2002 vom Markt genommen. Die Impfung erzielte eine Schutzrate von etwa 80 %, die Frequenz der Auffrischungsimpfungen war noch nicht definiert. Aufgrund der unterschiedlichen Genospezies und der grossen Zahl von Serotypen in Europa sind hier bei der Entwicklung eines Lyme-Borreliose-Impfstoffes zahlreiche Probleme zu bewältigen.

4 Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und FSME

4.1 Das Virus und seine Verbreitung

Das FSME-Virus ist das bedeutendste durch Zecken übertragene Flavivirus. Das FSME-Virus-Genom ist sehr stabil, seine Oberflächenantigene variiert es praktisch nicht. Man kennt 3 Subtypen des FSME-Virus, den europäischen, zentral-sibirischen und den fernöstlichen. Das Virus zirkuliert in Naturherden zwischen kleinen Säugetieren, Weidetieren und Schildzecken. Menschen werden gewöhnlich durch Zeckenstich in einem Naturherd infiziert. Es besteht aber auch die seltene Möglichkeit, die FSME-Viren durch Genuß nicht pasteurisierter Milch von infizierten Milchtieren aufzunehmen. Die Erkrankung wurde früher deshalb auch biphasisches Milchfieber genannt.

4.2 Krankheitsbilder und Diagnose

Die FSME ist in umschriebenen geografischen Gebieten Europas endemisch. Immer wieder werden neue Verbreitungsgebiete entdeckt, wie zum Beispiel in Baden-Württemberg (Schwarzwald), wo zahlreiche schwere FSME-Fällen aufgetreten sind (KAISER 1999). Typischerweise verläuft die FSME in zwei Phasen. Die erste Erkrankungsphase tritt 4 bis 14 Tage nach dem Zeckenstich auf und dauert nur wenige Tage. Sie ist durch Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, eventuell katarrhalische Symptome des Respirationstrakts und gelegentlich durch Beschwerden seitens des Magen-Darmtraktes gekennzeichnet. Diese unspezifischen Symptome werden nicht unzutreffend als Sommergrippe bezeichnet. Nach einem Intervall von wenigen Tagen beginnt die zweite Erkrankungsphase, sofern das Virus die Blut-Hirn-Schranke durchsetzt und das Gehirn und die Hirnhäute infiziert hat. Das Fieber ist jetzt höher, begleitet von heftigen Kopfsschmerzen und Erbrechen. Die zweite Phase kann als Meningitis, Meningoenzephalitis oder als Meningoenzephalomyelitis verlaufen. Auch periphere Nerven können betroffen sein. Selbst schwerste Formen der FSME heilen meist folgenlos aus; nur selten bleiben Lähmungen zurück. Wegen des uncharakteristischen Krankheitsbildes erfolgt

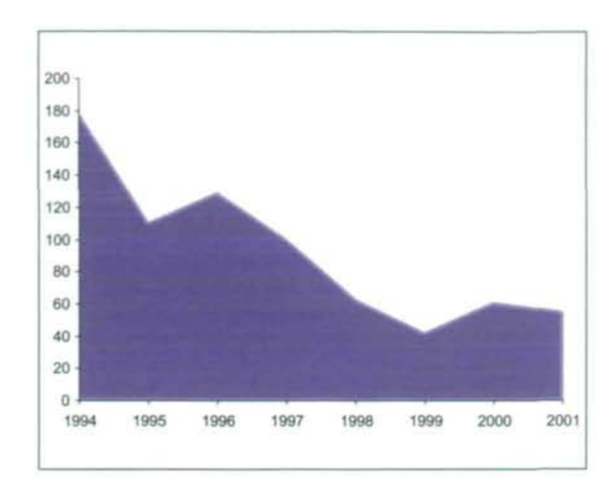


Abb. 10: Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Fälle in Österreich in den Jahren 1994 bis 2001. Die drastische Abnahme der Erkrankungsfälle hängt mit dem hohen Durchimpfungsgrad der Gesamtbevölkerung zusammen.

(Quelle: Virus-epidemiologische Information des Klinischen Instituts für Virologie der Universität Wien).

die spezifische Diagnose gewöhnlich durch Nachweis spezifischer IgM- und IgG-Serum-Antikörper (HOLZMANN et al. 1996). Beim Ausbruch der Erkrankung des Zentralnervensystems lassen sich nur in 50 % spezifische Liquor-Antikörper nachweisen, ab dem 10. Krankheitstag finden sie sich bei allen Patienten (HOFMANN et al. 1983).

Seitdem die Ehrlichiose (siehe unter 8. in diesem Text) in Mitteleuropa nachgewiesen worden ist, stellt sie eine weitere Differentialdiagnose bei fieberhaften Erkrankungen nach Zeckenstich dar. Unterschiede gegenüber FSME sind in erster Linie die klinischen Erscheinungen Schüttelfrost, Myalgien und Arthralgien sowie der Nachweis von erhöhter Laktatdehyrogenase und C-reaktivem Protein im peripheren Blut (LOTRIČ-FURLAN et al. 2002).

4.3 Therapie, Spezifische Prophylaxe

Eine spezifische Behandlung gibt es nicht, bei ausgebrochener Erkrankung kann nur symptomatisch behandelt werden.

Für die spezifische Prophylaxe stehen Impfstoffe zur intramuskulären Verabreichung zur Verfügung. An Carrier-Vakzinen zur Verabreichung als Nasensprays wird gearbeitet (GONCHAROVA et al. 2002). Die österreichische Bevölkerung hat die Empfehlungen zur Schutzimpfung gegen FSME eindrucksvoll bejaht. Mehr als 80 % der Gesamtbevölkerung sind geimpft (KUNZ et al. 1991). Erst diese umfassende Immunisierung, nicht aber die gezielte Immunsierung von exponierten Personen allein, hat zu einer signifikanten Reduktion der FSME in Österreich geführt (Abb. 10). Die aktive Immunisierung erfolgt mit einer inaktivierten FSME-Ganzvirus-Vakzine (Baxter, Behring), 0,5 ml in den Musculus deltoideus (Oberarm-Schultermuskel), bei Säuglingen in den Musculus vastus lateralis (seitlicher Oberschenkelmuskel). Für die Vollimmunisierung sind drei Impfungen erforderlich nach dem Zeitschema 0-1-12 Monate. Auffrischungs-Impfungen sollen alle 3 Jahre durchgeführt werden. Vor einer Auffrischungsimpfung kann die Konzentration spezifischer Serum-Antikörper festgestellt werden, um den Grad der bestehenden Immunität zu ermitteln. Die Serokonversionsrate bei FSME-Impfung liegt zwischen 98 und 99 %, die Schutzrate über 98 %.

Eine passive Immunisierung wird wegen der geringen oder fraglichen Schutzwirkung und der möglichen Komplikationen bei verspäteter Gabe heute abgelehnt. Wenn sie trotzdem gewünscht wird, dann wird sie nur Personen über 14 Jahren und nur innerhalb von 48 Stunden nach dem Zeckenstich gegeben.

5 Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber-Virus

5.1 Das Virus und seine Verbreitung

Der Erreger des Krim-Kongo Hämorrhagischen Fiebers (KKHF) ist ein Nairovirus (Minusstrang RNA-Virus) aus der Familie der Bunyaviren. Nairoviren werden in 7 Serogruppen und über 30 Virustypen gegliedert.

Die bekannte Verbreitung erstreckt sich auf Asien, Afrika, Südost-Europa und den Mittleren Osten. Das KKHF ist seit 1954 im Kosovo endemisch. Über zweihundert Erkrankungsfälle wurden seit 1995 beobachtet. Die Letalität lag zwischen 13 % und 20 % (ANONYMUS 2001; DROSTEN et al. 2002).

Das Virus wird durch die Schildzecken der Gattungen *Hyalomma*, *Haemaphysalis*, *Boophilus* übertragen. Im südlichen Balkan ist es hauptsächlich die Schildzeckenart *Hyalomma anatolicum*, die ausschließlich in wärmeren Regionen des südlichen Balkans vorkommt. Zecken sind nicht nur Überträger sondern gleichzeitig auch ein wichtiges Erregerreservoir, da das Virus auch transovariell übertragen wird.

Haustiere, wie Kühe, Schafe, Ziegen und Kamele, stellen ebenfalls ein bedeutendes Reservoir dar. Eine Übertragung des Erregers kann auch bei Kontakt mit infektiösem tierischen Blut, durch Einatmen von Blutpartikeln beim Schlachten oder bei Kontakt mit dem Fleisch selbst erfolgen. Weiters sind nosokomiale Infektionen relativ häufig.

5.2 Krankheitsbilder und Diagnose

Bei Übertragung durch Zeckenstich kommt es nach 2-5 Tagen, bei nosokomialer Infektion nach 5-9 Tagen zum Ausbruch der Erkrankung. Sie beginnt plötzlich mit Fieber, starken Kopfschmerzen, Erbrechen, Bauchschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen. Das Krankheitsgefühl ist ausgeprägt. Relativ früh treten Petechien im Brust- und Bauchbereich sowie Konjunktivitis auf. Schwindel, Bauchschmerzen und Durchfälle kommen dazu. Etwa ab dem 4. Tag können Hämorrhagien auftreten. Bei leichteren Verläufen werden Nasen- und Zahnfleischbluten beobachtet, in schweren Fällen kann es zu Blutungen aus allen Körperöffnungen kommen (blutige Diarrhöe, Hämaturie, Hämoptysen), häufig auch aus Punktionsstellen. Massive Ekchymosen können entstehen. Leichte Proteinurie und Azotämie, Thrombozytopenie und Leukopenie sind häufig. Die Leber kann bis hin zum Leberversagen geschädigt werden. Das Fieber bleibt über 5-12 Tage bestehen, gelegentlich wird ein biphasischer Fieberverlauf beobachtet. Die Rekonvaleszenz dauert meist sehr lange. Die Letalität bewegt sich in Abhängigkeit vom Virustyp zwischen 10-50 %, wobei die Letalität bei sekundären und tertiären Erkrankungen abnimmt. Nicht-hämorrhagische Verläufe werden etwa fünfmal häufiger beobachtet als hämorrhagische.

Die spezifische Diagnostik besteht im Virusnachweis aus Blut oder bluthaltigen Körpersekreten. Der Nachweis von Virus-RNA erfolgt mittels PCR. Für den indirekten Nachweis sind 2 im Abstand von 10-14 Tagen gewonnene Serumproben nötig. Ab dem 10. Tag gelingt der Nachweis von spezifischen Antikörpern mittels Immunfluoreszenz.

5.3 Therapie und Prophylaxe

Eine früh begonnene antivirale Therapie mit Ribavirin ist sehr wirksam. Vorraussetzung ist allerdings ein rechtzeitiger Verdacht sowie eine rasche Diagnosestellung. In die Differentialdiagnose gehören andere viral bedingte hämorrhagische Fieber und Rickettsiosen.

Die Prophylaxe besteht im Vermeiden des engen Kontakts mit erkrankten Personen. Strikte Patientenisolierung, fachgerechte Entsorgung von kontaminiertem Patientenmaterial sind Voraussetzungen, um nosokomialen Infektionen vorzubeugen. Vorsicht ist beim Umgang mit möglicherweise infizierten Tieren geboten.

Der Kontakt mit Zecken kann durch entsprechende Kleidung und die Anwendung von Repellentien weitgehend vermieden werden.



Abb. 11: Nach dem Stich durch die Zecke *Dermacentor marginatus* hat sich auf der Kopfhaut eines Kindes aus Ungarn ein Geschwür (Eschar) gebildet. Rund um das Geschwür ist der umschriebene Haarausfall deutlich wahrzunehmen.

(Die Abbildung wurde freundlicherweise von Dr. Andras Lakos, Budapest, zur Verfügung gestellt).

KKHF ist, wie andere hämorrhagische, viral bedingte Fieber bei Verdacht, Erkrankung und Tod meldepflichtig/anzeigepflichtig. Eine spezifische Prophylaxe existiert nicht. Das KKHF-Virus ist unter „select agents" des Centers for Disease Control (CDC) in den USA als potentielle Biowaffe gelistet.

6 *Rickettsia slovaca* und TIBOLA

6.1 Rickettsien in Mitteleuropa

Rickettsien sind gramnegative kokkobazilläre Bakterien, die sich obligat intrazellulär vermehren. Sie befallen Gefäßendothelien. In Mitteleuropa wird *Rickettsia slovaca* von der Schildzecke *Dermacentor marginatus* übertragen. Isoliert wurde *Rickettsia slovaca* allerdings auch aus den Zecken *Ixodes ricinus* und *Dermacentor reticulatus* (Rehacek & Tarasevich 1988, Rehacek et al. 1997). Rickettsien gelangen in alle Organe der Zecke und vermehren sich im Zytoplasma ihrer Zellen. Die Übertragung erfolgt über den Zeckenspeichel.

6.2 Krankheitsbild, Diagnose und Therapie

Seroprävalenz-Studien belegen eine weite Streuung der Infektionsmöglichkeiten mit *Rickettsia slovaca* in Mitteleuropa. Die Prävalenz von Antikörpern in der exponierten Bevölkerung (Forstarbeiter, Jäger, Landwirte) bewegt sich zwischen 1,4 % und 6,8 %. Ein charakteristi-

sches Krankheitsbild wurde erstmals 1996 in Ungarn beobachtet und führte zur Beschreibung des Syndroms „tick-borne lymphadenopathy, TIBOLA" (LAKOS 2002). Krankheitserscheinungen bestehen in vergrösserten, zum Teil schmerzhaften regionalen Lymphknoten und/oder vesikulären ulzerativen Hautreaktionen (Eschar) an der Zeckenstichstelle. Kinder sind davon ganz überwiegend betroffen. Der Zeckenstich durch *Dermacentor marginatus* befindet sich bei 96 % der Patienten auf der behaarten Kopfhaut (Abb. 11). Die Inkubationszeit erstreckt sich von wenigen Tagen bis zu 2 Monaten. Geringgradiges Fieber, Müdigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Myalgien, Gelenksschmerzen und Appetitverlust bilden die Begleitsymptome. Die Diagnose erfolgt idealerweise durch den molekularbiologischen Nachweis von *Rickettsia slovaca* aus Lymphknoten-Biopsien. Doxycyclin ist das Antibiotikum der Wahl (RAOULT et al. 2002; LAKOS 2002).

7 *Coxiella burnetii* und Q-Fieber

7.1 Erreger, Reservoire und Übertragung

Coxiella burnetii ist ein obligat intrazelluläres, kleines, gramnegatives Bakterium, das ursprünglich den Rickettsien, nun aber aufgrund von 16S rRNA Sequenzanalysen einer Untergruppe der Proteobakterien zugeordnet wird. Zahlreiche Wild- und Haustiere, Vögel und Gliederfüsser wie Zecken dienen als natürliche Reservoire. Obwohl die aerogene Übertragung von kontaminierten Staubpartikeln in der Umgebung von Weidetieren, insbesondere Schafherden, für die Infektion des Menschen von größter Bedeutung ist, ist die Übertragung durch Zeckenstich als eine weitere Möglichkeit zu beachten. Zecken werden während der Blutmahlzeit an Wirtstieren infiziert. Wildtiere wie Hirsch, Reh, Wildschwein, Mufflon und Hase spielen eine wichtige Rolle im Erhalten von Naturherden (HUBALEK et al. 1993). Der Grad der Durchseuchung von *Ixodes ricinus* mit *Coxiella burnetii* wird mit 0,2 % angegeben (TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA et al. 1996). Infektionen mit *C. burnetii* wurden in vielen Ländern Europas beobachtet und nahmen insbesondere in Deutschland in den 1990er Jahren deutlich zu (RADY et al. 1987; DUROUX-VOUILLOZ et al. 1998; HELLENBRAND et al. 2001).

7.2 Krankheitsbilder

C. burnetii verursacht das sogenannte Q-Fieber (Queensland- oder Query-Fieber), eine Zoonose mit weltweiter Verbreitung. Das Q-Fieber manifestiert sich als akute oder chronische Erkrankung. Allerdings verlaufen etwa 60 % der Infektionen asymptomatisch und die Mehrzahl der verbleibenden 40 % der Betroffenen erkrankt leicht. Nur etwa 2 % bedürfen einer Spitalsbehandlung und etwa 0,2 % entwickeln ein chronisches Q-Fieber.

Akutes Q-Fieber beginnt nach einer 2-3 wöchigen Inkubationszeit mit hohem Fieber, Abgeschlagenheit, Schüttelfrost und Kopfschmerzen. Eine atypische Pneumonie geht sehr häufig mit diesen Symptomen einher. Leber, Herzmuskel und Perikard können ebenfalls betroffen sein. Gewöhnlich ist das akute Q-Fieber eine leichte Erkrankung, die innerhalb von 2 Wochen spontan abheilt.

Chronisches Q-Fieber manifestiert sich in erster Linie als Endokarditis, welche sich vorwiegend bei Männern mit vorgeschädigten Herzklappen findet. Remittierendes Fieber, Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust, Nachtschweiss sind häufige Begleit-erscheinungen.

7.3 Diagnose und Therapie

Die Anzüchtung von *C. burnetii* wird nur in wenigen Speziallaboratorien durchgeführt. Heute bietet sich der direkte Nachweis durch Nukleinsäureamplifikationtechniken an (LORENZ et al. 1998). Dennoch stützt sich die Laboratoriums-Diagnose weiterhin auf den Nachweis von spezifischen Antikörpern im Serum des Patienten. Benötigt werden Serumproben aus der akuten und der Rekonvaleszenzphase, also gepaarte Serumproben, die im Abstand von 2 bis 3 Wochen gewonnen werden. Die serologischen Techniken erlauben auch eine Unterscheidung zwischen akutem (Phase II-Antigen) und chronischem Q-Fieber (Phase I-Antigen). Doxycyclin ist das Antibiotikum der Wahl in der Behandlung des Q-Fiebers.

8 *Anaplasma phagocytophila* und Humane Granulozytäre Ehrlichiose

8.1 Erreger und Reservoire

Aufgrund genetischer Analysen der tierpathogenen Arten *Ehrlichia equi* und *E. phagocytophila* sowie des HGE-Agens wurden diese 3 Arten als eine einzige Spezies, *Anaplasma phagocytophila*, neu klassifiziert (DUMLER et al. 2001). Weltweit kennt man derzeit drei humanpathogene „Ehrlichien"-Arten: den Erreger der HGE, *A. phagocytophila*, den Erreger der humanen monozytären Ehrlichiose (HME) *Ehrlichia chaffeensis*, und *E. ewingii*. Erkrankungen des Menschen durch die beiden letztgenannten Arten traten bisher nur in Nordamerika auf (BAKKEN & DUMLER 2000, DUMLER & WALKER 2001).

A. phagocytophila ist ein kleines (0,5-2 µm), pleomorphes, obligat intrazelluläres, gramnegatives Bakterium. Es bildet in den Zielzellen, den neutrophilen Granulozyten, intrazytoplasmatische Mikrokolonien aus, sogenannte Morulae, aus denen sie durch Zytolyse freigesetzt werden und weitere neutrophile Granulozyten befallen können. *A. phagocytophila* befällt die primären Effektorzellen der antibakteriellen Abwehr und verfügt über Mechanismen gegen die intrazelluläre Abtötung. Einerseits unterbleibt die Verschmelzung von Morulae mit Lysosomen, andererseits wird der sogenannte „respiratory burst" gehemmt, die NADPH abhängige Sauerstoffradikalbildung, welche eine Voraussetzung für die intrazelluläre Abtötung von Mikroorganismen ist. Die Hemmung des „respiratory burst" durch *A. phagocytophila* erfolgt durch „down regulation" eines Schlüsselproteins im NADPH-Oxidase-Komplex, wodurch die Sauerstoffradikal-Bildung in neutrophilen Granulozyten deutlich herabgesetzt wird. Die Folge ist eine Schwächung der unspezifischen zellulären Abwehr (KAGER et al. 2002).

Über die natürlichen Wirte der Krankheitserreger ist noch wenig bekannt, da bisher Ehrlichien nur von kranken Wild- und Haustieren isoliert worden sind. Durch die erstmalige Isolierung von *A. phagocytophila* aus dem Blut eines Patienten aus Slowenien (PETROVEC et al. 1997) gelang in Europa ein Durchbruch zu humanen Stämmen, die denen aus dem Tierreich gegenübergestellt werden können. Da *Ixodes ricinus* als der Vektor von *Anaplasma phagocytophila* in Europa fungiert, stellt sich die Frage, welche Rolle die wichtigen Blutwirte dieser Zecke, nämlich Rehund Rotwild, im Infektionszyklus spielen. In einer prospektiven Studie wurden Blutproben und Gewebeteile von Wildtieren serologisch bzw. molekularbiologisch untersucht und gefunden, dass Reh- und Rotwild in über 80 % mit *A. phagocytophila* infiziert sind. Genomvergleiche zeigten allerdings keine Übereinstimmung mit den vom Menschen isolierten Anaplasmen (PETROVEC et al. 2002), sodaß die Reservoire humanpathogener Stämme noch unbekannt sind.

Die Prävalenz von *A. phagocytophila* in *Ixodes ricinus*-Zecken aus Mitteldeutschland wurde mithilfe molekularbiologischer Methoden ermittelt. Adulte Zecken wiesen deutlich höhere Infektionsquoten auf als Nymphen, nämlich 6,5 % gegenüber 1,2 % (HILDEBRANDT et al. 2002).

8.2 Krankheitsbilder

Anaplasma phagocytophila verursacht eine akute, fieberhafte Erkrankung des Menschen. Sie ist klinisch den durch Zecken übertragenen Rickettsiosen ähnlich, allerdings fehlt bei den meisten Patienten der Ausschlag. Als Krankheitserreger des Menschen wurde sie erstmals um 1990 vermutet (MCDADE 1990) und kurz darauf in verschiedenen Teilen Nordamerikas (DUMLER & BAKKEN 1995) und auch in Europa identifiziert. Während in verschiedenen Teilen der USA von inzwischen mehreren hundert Krankheitsfällen berichtet worden ist, gab es in Europa bis vor kurzem nur den Hinweis auf das Vorkommen von HGE durch die Ermittlung der Seroprävalenz, also des Anteils seropositiver Personen in der gesunden Bevölkerung. In Gebieten mit dichter Zeckenbesiedelung (Südwest Deutschland, Schweiz, Österreich, Slowenien etc.) wurden bei klinisch Gesunden Seroprävalenzraten um 15 % nachgewiesen, die belegen, dass *Anaplasma*-Infektion vorkommen, aber selten zur Erkrankung führen (CIZMAN et al. 2000). Der erste durch eine positive Blutkultur gesicherte Fall einer HGE stammt aus Slowenien (PETROVEC et al. 1997).

Die Erkrankung beginnt etwa 1 Woche nach Zeckenstich akut mit unspezifischen „Grippe ähnlichen" Symptomen (Leitsymptomen) wie hohes Fieber (>39°C), Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, Kopf-, und Muskelschmerzen und zusätzlichen Beschwerden wie Schwindel, Erbrechen, Arthralgien und trockener Reizhusten. Die Symptome halten gewöhnlich nur einige Tage an, allerdings sind auch Verläufe von mehr als 2 Monaten bekannt. Nach Beginn einer adäquaten antibiotischen Therapie entfiebern die Patienten typischerweise prompt. Etwa 50 % der Patienten werden wegen der klinischen Symptomatik hospitalisiert.

Differentialdiagnostisch ist die HGE vor allem gegenüber Virusinfektionen, in erster Linie gegenüber der FSME abzugrenzen. FSME-Patieten haben ähnliche Laborbefunde, nämlich häufig Thrombozytopenie, Leukopenie und gelegentlich Transaminasen-Erhöhung. Aber im Unterschied zur HGE findet sich fast immer Meningismus (LOTRIČ-FURLAN & STRLE 1995).

8.3 Diagnose und Therapie

Die Diagnose erfolgt durch hämatologische und mikrobiologische Untersuchungen (Abb. 12). Veränderungen im Blutbild sind Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Erhöhung von Transaminasen und C-reaktivem Protein. Die spezifische Diagnose wird nach den Kriterien der Consensus Approach for Ehrlichiosis Society gestellt (WALKER 2000). Für die mikrobiologische Diagnose werden EDTA-Blut (Nukleinsäure-Amplifikationstests und Nachweis von Morulae in neutrophilen Granulozyten) und Serum für den Nachweis spezifischer Antikörper benötigt.



Abb. 12: *Anaplasma phagocytophila.* Der Pfeil zeigt auf eine durch die kokkoiden Stäbchen gebildete Morula im Zytoplasma eines infizierten neutrophilen Granulozyten des peripheren Blutes.

(Die Abbildung wurde freundlicherweise von Dr. Maria AGUERO-ROSENFELD, New York Medical Center, zur Verfügung gestellt).

Die Behandlung erfolgt bei Kindern und Erwachsenen mit Doxycyclin für 7 Tage.

9 *Francisella tularensis* und Tularämie (Hasenpest)

9.1 Erreger, Reservoire und Übertragung

Francisella tularensis ist ein gramnegatives Bakterium, das in bestimmten geografischen Gebieten Europas wie zum Beispiel in den österreichisch-slowakischen Grenzlandschaften entlang der March endemisch ist. Verschiedene Kleinsäuger wie Nager und Hasen fungieren als Reservoire. In Mäusen aus diesen Gebieten lassen sich Mischinfektionen mit verschiedenen Borrelienarten und mit *F. tularensis* von August bis Dezember nachweisen, während Borrelien durchgehend von Mai bis Jänner gefunden werden (VYROSTEKOVÁ et al. 2002). *F. tularensis* findet sich nicht nur in *Dermacentor*-Zecken sondern auch in *Ixodes ricinus*. Der Übertragungsweg durch Zeckenstich ist ungewöhnlich, da der direkte Kontakt mit verendeten Tieren oder mit dem Blut beim „Abziehen" von Hasen oder nach Genuß von unzureichend erhitztem Fleisch sowie auch von nicht pasteurisierter Milch von infizierten Tieren ausreicht, um die Krankheitserreger zu übertragen.

9.2 Krankheitsbilder

Bei der Übertragung durch Zeckenstich entsteht um die Stichstelle ein ausgestanztes Geschwür. Danach kommt es zur Schwellung der regionalen Lymphknoten und gelegentlich zu Fieber (ulzeroglanduläre Form). Von den in der Westslowakei in den Jahren 1985 bis 1998 beobachteten 418 Tularämie-Fällen wurden 45 (11 %) durch Zeckenstich übertragen (GURYCOVA et al. 2001). Bei der aerogenen Übertragung kann eine hochfieberhaften Lungenentzündung entstehen. Massenerkrankungen durch *F. tularensis* bei Arbeitern einer Zuckerfabrik im Marchfeld wurden auf das Einatmen von Wassertröpfchen bei der Reinigung von Zuckerrüben zurückgeführt. Die Tröpfchen enthielten Partikel von Mäusekadavern, in denen sich vitale Franzisellen befanden (HAYEK & FLAMM 1967).

9.3 Diagnose und Therapie

Die Laboratoriums-Diagnose ist insbesondere wegen der Abgrenzung gegenüber Rickettsiosen und der Durchführung einer geeigneten Therapie notwendig. Es besteht sowohl die Möglichkeit, *F. tularensis* auf künstlichen Kulturmedien anzuzüchten als auch die Infektion indirekte durch den Nachweis spezifischer Antikörper in gepaarten Serumproben mittels Agglutinationstest nachzuweisen. Die Behandlung erfolgt mit Antibiotika; Substanzen der Wahl sind Doxycyclin und Gyrasehemmer.

10 *Babesia* spp. und humane Babesiose

10.1 Erreger, Reservoire und Übertragung, Krankheitsbilder

Babesien sind kleine Sporozoen, die in den Erythrozyten verschiedenster Säugetieren und selten auch des Menschen parasitieren. Babesien werden von verschiedenen Schildzecken-Arten übertragen, in denen sie ihren sexuellen Vermehrungszyklus vollziehen. Zecken fungieren durch transovarielle Übertragung auch als Babesien-Reservoir. Nach Übertragung durch Zeckenstich befallen die infektiösen Babesien Erythrozyten, in denen sie den asexuellen Teil ihres Infektionszyklus vollziehen. In den Erythrozyten sind sie als pleomorphe, ringförmige Strukturen nachzuweisen. Sie ähneln dabei den frühen (trophozoiten) Ring-Formen des Malariaerregers *Plasmodium falciparum*. Die Erythrozyten werden durch den Babesien Befall allerdings nicht verändert; sie zeigen weder Tüpfelung noch Pigment. Reife Babesien bilden in den Erythrozyten gelegentlich Tetraden-Formen.

Über 100 Babesienarten werden beschrieben; auch in Mitteleuropa existieren zahlreiche Arten wie *Babesia bovis*, *B. divergens*, *B. canis*, *B. ovis* und *B. major*. Die Erre-

ger der Rinderbabesiose, das sogenannte Weiderot (Hämoglobinurie), werden durch *I. ricinus* übertragen, Erreger der Hunde- und Schafe-Babesiose durch *Rhipicephalus*- und *Dermacentor*-Zecken. Die Aufklärung der Übertragung und Ursache des Rinder-Texas-Fieber durch Theobald SMITH und Frederick KILBOURNE in den Jahren 1889 bis 1893 brachte erstmals die Erkenntnis, dass Zecken nicht nur Ektoparasiten sondern bedeutende Vektoren verschiedenster Krankheitserreger sind (ASSADIAN & STANEK 2002). Nur wenige Babesienarten können Infektionen des Menschen verursachen; zu diesen gehören *B. microti* und *B. divergens*.

Von Infektionen mit *B. microti* aus dem Nordosten der USA ist bekannt, dass die Erkrankung bei nicht-splenektomierten Personen 10 bis 24 Tage nach dem Zeckenstich ausbricht und unbehandelt über einige Wochen bestehen bleibt. Sie verläuft uncharakteristisch und beginnt mit Krankheitsgefühl, Fieber, Schüttelfrost, Schweissausbruch, Gelenks- und Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwäche. Nicht selten findet sich eine Lebervergrösserung und erhöhte Bilirubin- und Transaminase-Werte infolge der hämolytischen Anämie. Seit der ersten Fall-Beobachtung aus dem Nordosten der USA (WESTERN et al. 1970) gibt es nun Berichte über jährlich mehrere hundert Fälle aus dieser Region (KJEMTRUP & CONRAD 2000).

Manifeste Babesien-Infektionen des Menschen in Mitteleuropa sind anscheinend auf Einzelfälle beschränkt (SKRABALO & DEANOVIC 1957) und erfolgen offensichtlich nur durch *B. divergens*. Hier betrifft die Infektion in erster Linie splenektomierte oder immunsupprimierte Personen. Die hämolytische Erkrankung beginnt bei dieser Personengruppe schlagartig hochfieberhaft.

Infektionsexperimente mit Nagern, *Ixodes ricinus* und *Babesia microti*-Stämmen aus Nordamerika und Europa haben allerdings gezeigt, dass *I. ricinus* mit *B. microti*-Stämmen aus beiden Erdteilen infiziert werden und eine durch *I. ricinus* übertragene *B. microti*-Infektion durchaus auch in Europa erfolgen kann (GRAY et al. 2002).

Dazu zeigen Ergebnisse seroepidemiologischer Studien, dass eine relativ hohe Seroprävalenz gegen Babesien bei Personen aus Endemiegebieten der Lyme-Borreliose in Europa vorliegt. Das lässt den Schluss zu, dass inapparente Babesien-Infektionen des Menschen offensichtlich regelmäßig vorkommen (HUNFELD et al. 1998).

10.2 Diagnose und Therapie

Die Diagnose kann durch den Nachweis von Babesien

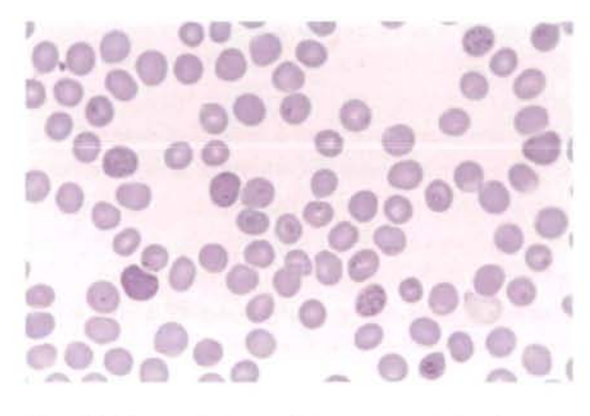


Abb. 13: GIEMSA- Färbung: *Babesia microti* in Erythrozyten von experimentell infizierten Springmäusen.

(die Abbildung wurde freundlicherweise von Professor Jeremy GRAY, UCD, Dublin, Irland, zur Verfügung gestellt).

in Giemsa gefärbten Blutausstrichen (Abb. 13) und Dickem Tropfen erfolgen. Allerdings kann die morphologische Diagnose der Babesiose durch die gewöhnlich niedrige Parasitämie falsch negativ ausfallen. Daher werden auch serologische Methoden zur Diagnostik verwendet. Aber der Wert der serologischen Diagnostik (Immun-Fluoreszenz) ist wiederum gemindert durch mögliche Kreuzreaktionen mit Malaria-Erregern. Aufgrund dieser Probleme gehört heute in jedem Fall der hoch sensitive Nachweis von spezifischen Nukleinsäuresequenzen mittels geeigneter Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken zum diagnostischen Vorgehen.

Zur antimikrobiellen Chemotherapie wird die kombinierte Gabe von Clindamycin, Quinin und Azithromyzin empfohlen. Malariamittel sind gegenüber Babesien unwirksam.

11 Zusammenfassung

Unter den Schildzecken Europas ist *Ixodes ricinus* am weitesten verbreitet und bei weitem die häufigste Zeckenart auf unserem Kontinent. Die dreiwirtige Zecke benötigt in jedem Entwicklungsstadium nur eine Blutmahlzeit. *I. ricinus* hat ein sehr weites Wirtsspektrum; mehr als 300 verschiedene Wirbeltierarten dienen als Blutwirte. Gewöhnlich befallen die Zeckenlarven kleine Säugetiere wie Mäuse und nehmen dabei verschiedenste Mikroorganismen und Viren auf, unter denen sich gefährliche Krankheitserreger des Menschen befinden. Diese bleiben während der Verwandlung ins nächste Stadium in der Zecke, werden also transstadial in das nächste Entwicklungsstadium, das Nymphenstadium übertragen. Nymphen befallen den Menschen sehr häufig. Sie können die Krankheitser-

reger von Lyme-Borreliose, FSME, Rickettsiose, granulozytärer Ehrlichiose, gelegentlich auch von Hasenpest (Tularämie), Q-Fieber und Babesiose auf den Menschen übertragen. Selten, scheint es, rufen die von *I. ricinus* übertragenen Babesien eine manifeste Babesiose des Menschen hervor. Die Schildzecke *Dermacentor marginatus* überträgt *Rickettsia slovaca*, den Erreger einer TIBOLA genannten Lymphadenopathie, *Hyalomma*-Zecken übertragen das Krim-Kongo Hämmorrhagische Fieber (KKHF)-Virus, das im Kosovo endemisch ist. Die Laboratoriums-Diagnose dieser Erkrankungen erfolgt entweder durch den Nachweis spezifischer Antikörper in gepaarten Serumproben oder durch den direkten Nachweis der Krankheitserreger oder mit Hilfe beider Methoden. Verschiedene antimikrobielle Chemotherapeutika dienen zur Behandlung der bakteriellen und durch Babesien verursachten Infektionen. Das KKHF kann durch antivirale Chemotherapie beeinflußt werden, der FSME kann nur durch die Schutzimpfung vorgebeugt werden.

Schlüsselwörter: *Ixodes ricinus*, *Dermacentor marginatus*, *Borrelia burgdorferi*, FSME-Virus, Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber (KKHF)-Virus, *Rickettsia slovaca*, *Anaplasma phagocytophila*, *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, *Babesia* spp.

12 Literatur

ANONYMUS (2001): WHO final report: Assessment of the epidemic response of the CCHF outbreak in Kosovo. — WHO Pristina: 1-14.

ASSADIAN O. & G. STANEK (2002): Theobald SMITH – The discoverer of ticks as vectors of disease. — Wien. Klin. Wochenschr. **114**: 479-481.

BAKKEN J.S. & J.S. DUMLER (2000): Human granulocytic ehrlichiosis. — Clin. Inf. Dis. **31**: 554-560.

CIZMAN M., AVSIC-ZUPANC T., PETROVEC M., RUZIC-SABLJIC E. & M. POKORN (2000): Seroprevalence of ehrlichiosis, Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis infections in children and young adults in Slovenia. — Wien. Klin. Wochenschr. **112**: 842-845.

DUROUX-VOUILLOZ C., PRAZ G., FRANCIOLI P. & O. PETER (1998): Q fever with endocardiits: clinical presentation and serologic follow-up of 21 patients. — Schweiz. Med. Wochenschr. **128**: 521-527.

DROSTEN C., MINNAK D., EMMERICH P., SCHMITZ H. & T. REINICKE (2002): Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo. — J. Clin. Microbiol. **40**: 1122-1123.

DUMLER J.S. & D.H. WALKER (2001): Tick-borne ehrlichiosis. — Lancet Infectious Diseases **2001** April: 21-28.

DUMLER J.S., BARBET A.F., BEKKER C.P., DASCH G.A., PALMER G.G.H., RAY S.C., RIKIHISA Y. & F.R. RURANGIRWA (2001): Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales : unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and „HGE agent" as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocaytophila*. — Int. J. Syst. Evol. Microbiol. **51**: 2145-2165.

GERN L. & P.F. HUMAIR (1998): Natural history of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. — Wien. Klin. Wochenschr. **110**: 856-858.

GONCHAROVA E.P., RYZHIKOV A.B., BULYCHEV L.E., SIZOV A.A., LEVEDEV L.R., PORYVAEV V.D., KARPENKO L.I. & A.A. IL'ICHEV (2002): Study of systems for delivering antigens and plasmid DNA for intranasal immunization against tick-borne encephalitis virus. — Wien. Klin. Wochenschr. **114**: 629-634.

GRAY J. (2002): Biology of *Ixodes* species ticks in relation to tick-borne zoonoses. — Wien. Klin. Wochenschr. **114**: 473-478.

GRAY J., STEDINGK L.V., GÜRTELSCHMID M. & M. GRANSTRÖM (2002): Transmission studies of *Babesia microti* in *Ixodes ricinus* ticks and gerbils. — J. Clin. Microbiol. **40**: 1259-1263.

GURYCOVA D., VÝROSTEKOVÁ V., KHANAKAH G., KOCIANOVA E. & G. STANEK (2001): Importance of surveillance of tularemia natural foci in the known endemic area of Central Europe, 1991-1997. — Wien. Klin. Wochenschr. **113**: 433-438.

HAYEK H. & H. FLAMM (1967): On the problem of tularemia vectors in the disease reservoir Marchfeld. — Wien. Med. Wochenschr. **117**: 765-767.

HILDEBRANDT A., SCHMIDT K-H., FINGERLE V., WILSKE B. & E. STRAUBE (2002): Prevalence of granulocytic ehrlichiae in *Ixodes ricinus* ticks in middle Germany (Thuringia) detected by PCR and sequencing of a 16S ribosomal DNA fragment. — FEMS Microbiology Letters **10491**: 1-6.

HOFMANN H., HEINZ F.X. & C. KUNZ (1983): ELISA for IgM and IgG antibodies against tick-borne encephalitis virus: Quantification and standardization results. — Zbl. Bakt. Hyg. **255**: 448-455.

HOLZMANN H., KUNDI M., STIASNY K., CLEMENT J., MCKENNA P., KUNZ C. & F.X. HEINZ (1996): Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralisation tests after vaccination against tick-borne encephalitis. — J. Med. Virology **48**: 102-107.

HUBALEK Z., JURICOVA Z., SVOBODOVA S. & J. HALOUZKA (1993): A serologic survey for some bacterial and viral zoonoses in game animals in the Czech Republic. — J. Wildl. Dis. **29**: 604-607.

HUNFELD KP, ALLWINN R., PETERS S., KRAICZY P. & V. BRADE (1998): Serologic evidence for tick-borne pathogens other than *Borrelia burgdorferi* (TOBB) in Lyme borreliosis patients from midwestern Germany. — Wien. Klin. Wochenschr. **110**: 901-908.

KAISER R. (1999): The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. — Brain **122**: 2067-2078.

KAGER L., KASTNER U., GADNER H. & G. STANEK (2002): Humane granulozytäre Ehrlichiose: Eine neue durch Zecken übertragene Infektionskrankheit. — Pädiatrische Praxis **61**: 455-461.

KJEMTRUP A.M & P.A. CONRAD (2000): Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. — Int. J. Parasitol. **30**: 1323-1337.

KRISTOFERITSCH W., SLUGA E., GRAF M., PARTSCH H., NEUMANN R., STANEK G. & H. BUDKA (1988): Neuropathy associated with acrodermatitis chronica atrophicans: clinical and morphological findings. — Ann. New York Acad. Sci. **539**: 35-45.

KUNZ C., HOFMANN H. & H. DIPPE (1991): Early summer meningoencephalitis vaccination, a preventive medicine measure with high acceptance in Austria. — Wien. Med. Wochenschr. **141**: 273-276.

LAKOS A. (2002): Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). — Wien. Klin. Wochenschr. **114**: 647-653.

LINDGREN E., TÄLLEKLINT L. & T. POLFELDT (2000): Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. — Environ Health Persp. **108**: 119-123.

LORENZ H., JÄGER C., WILLEMS H. & G. BAUER (1998): PCR detection of *Coxiella burnetii* from different clinical specimens, especially bovine milk, on the basis of DNA preparation with silica matrix. — Appl. Environ. Microbiol. **64**: 4234-4237.

LOTRIČ-FURLAN S., PETROVEC M., AVŠIČ-ŽUPANC T., LOGAR M. & F. STRLE (2002): Epidemiological, clinical and laboratory distinction between human granulocytic ehrlichiosis and the initial phase of tick–borne encephalitis. — Wien. Klin. Wochenschr. **114**: 635-639.

LOTRIČ-FURLAN S. & F. STRLE (1995): Thrombocytopenia – a common finding in the initial phase of tick-borne encephalitis. — Infection **23**: 203-206.

MCDADE J.E. (1990): Ehrlichiosis – a disease of animals and humans. — J. Infect. Dis. **161**: 609-617.

MILLNER M., SCHIMEK M.G., SPORK D., SCHNIZER M. & G. STANEK (1989): Lyme borreliosis in children. A controlled clinical study based on ELISA values. — Eur. J. Pediatr. **148**: 527-530.

NADELMAN R.B., NOWAKOWSKI J., FISH D., FALCO R.C., FREEMAN K., MCKENNA D., WELCH P., MARCUS R., AGUERO-ROSENFELD M.E., DENNIS D.T. & G.P. WORMSER; Tick Bite Study Group (2001): Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. — N. Engl. J. Med. **345**: 79-84.

PETROVEC M., LOTRIČ-FURLAN S., ŽUPANC T.A., STRLE F., BROUQUI P., ROUX V. & J.S. DUMLER (1997): Human disease in Europe caused by a granulocytic *Ehrlichia* species. — J. Clin. Microbiol. **35**: 1556-1559.

PETROVEC M., BIDOVEC A., SUMNER J.W., NICHOLSON W.L., CHILDS J.E. & T. AVŠIČ-ŽUPANC (2002): Infection with *Anaplasma phagocytophila* in cervids from Slovenia: Evidence of two genotypic lineages. — Wien. Klin. Wochenschr. **114**: 640-646.

RADDA A., BURGER I., STANEK G. & G. WEWALKA (1986): Austrian hard ticks as vectors of *Borrelia burgdorferi*. — Zbl. Bakt. Hyg. A **263**: 79-82.

RANDOLPH S.E., GERN L. & P.A. NUTTALL (1996): Co-feeding ticks: epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. — Parasitology Today **12**: 472-479.

RAOULT D., LAKOS A., FENOLLAR F., BEYTOUT J., BROUQUI P. & P.-E. FOURNIER (2002): Spotless Rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. — Clin. Infect. Dis. **34**: in press.

REHACEK J. & I.V. TARASEVICH (eds.; 1988): Acari-borne Rickettsiae and Rickettsioses in Eurasia. — Veda Publishing House of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava.

REHACEK J, KOCIANOVA E., LUKACOVA M., STANEK G., KHANAKAH G., VÝROSTEKOVÁ V. & D. VALKOVA (1997): Detection of spotted fever group (SFG) rickettsia in *Ixodes ricinus* ticks in Austria. — Acta Virol. **41**: 355-356.

RIJPKEMA S., NIEUWENHUIJS J., FRANSSEN F.F. & F. JONGEJAN (1994): Infection rates of *Borrelia burgdorferi* in different instars of *Ixodes ricinus* ticks from the Dutch North Sea Island of Ameland. — Exp. Appl. Acarol. **18**: 531-542.

SKRABALO Z. & Z. DEANOVIC (1957): Piroplasmosis in man: report of a case. — Doc. Med. Geogr. Trop. **9**: 11-16.

STANEK G., BURGER I., HIRSCHL A., WEWALKA G. & A. RADDA (1986): Borrelia transfer by ticks during their life cycle. — Zbl. Bakt. Hyg. A **263**: 29-33.

STANEK G., KLEIN J., BITTNER R. & D. GLOGAR (1990): Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy. — N. Engl. J. Med. **322**: 249-252.

STANEK G. (1991): Laboratory diagnosis and seroepidemiology of Lyme borreliosis. — Infection **19**: 263-267.

STANEK G., O¢CONNEL S., CIMMINO M., ABERER E., KRISTOFERITSCH W., GRANSTROM M., GUY E. & J. GRAY (1996): European Union concerted action on the risk assessment of Lyme borreliosis: Clinical case definitions. — Wien. Klin. Wochenschr. **108**: 741-747.

STANEK G., BREIER F., MENZINGER G., SCHAAR B., HAFNER M. & H. PARTSCH (1999): Erythema migrans and serodiagnosis by enzyme immunoassay and immunoblot with three borrelia species. — Wien. Klin. Wochenschr. **111**: 951-956.

STRLE F. (1999): Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. — Wien. Klin. Wochenschr. **111**: 911-915.

STRLE F., PLETERSKI-RIGLER D., STANEK G., PEJOVNIK-PUSTINEK A., RUZIC E. & J. CIMPERMAN (1992): Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. — Infection **20**: 201-206.

TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA S., KRUSZEWSKA D., CHMIELEWSKI T., ZUKOWSKI K. & J. ZABICKA (1996): Ticks as a reservoir of *Borrelia burgdorferi* and *Coxiella burnetii* on Polish terrain. — Przegl. Epidemiol. **50**: 245-251.

VÝROSTEKOVÁ V., KHANAKAH G., KOCIANOVÁ E., GURY¢OVÁ D. & G. STANEK (2002): Prevalence of coinfection with *Francisella tularensis* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in reservoir animals. — Wien. Klin. Wochenschr. **114**: in Druck.

WALKER D.H. and the Task Force on Consensus Approach for Ehrlichiosis (2000): Diagnosing human ehrlichioses: current status and recommendations. — ASM News **66**: 287-290.

WESTERN K.A., BENSON G.D., GLEASON N.N., HEALY G.R. & M.G. SCHULTZ (1970): Babesiosis in a Massachusetts resident. — N. Engl. J. Med. **283**: 854-856.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. Gerold STANEK

Abteilung Infektionsimmunologie
Klinisches Institut für Hygiene und
Medizinische Mikrobiologie
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
Austria

E-mail: gerold.stanek@univie.ac.at